

- 10 Berne RM, Levy MN. Cardiovascular physiology. 4th ed. St Louis: Mosby; 1981.
- 11 Arnsdorf MF. The cellular basis of cardiac arrhythmias: a matrical perspective. *Ann N Y Acad Sci* 1990;601:263-80.
- 12 Surawicz B. Relationship between electrocardiogram and electrolytes. *Am Heart J* 1967;73:814-34.
- 13 Surawicz B, Chlebus H, Mazzoleni A. Hemodynamic and electrocardiographic effects of hyperkalemia: differences in responses to slow and rapid increases in concentration of plasma potassium. *Am Heart J* 1967;73:647-64.
- 14 Szerlip H, Weiss J, Singer I. Profound hyperkalemia without electrocardiographic changes. *Am J Kidney Dis* 1986;7:461-5.
- 15 Aslam S, Friedman EA, Ifudu O. Electrocardiography is unreliable in detecting potentially lethal hyperkalemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1639-42.
- 16 Braun HA, Horne R van, Bettinger C, Bellet S. The influence of hypocalcemia induced by sodium ethylenediamine acetate on toxicity of potassium: an experimental study. *J Lab Clin Med* 1955;46:544.
- 17 Garcia-Palmieri MR. Reversal of hyperkalemic cardiotoxicity with hypertonic saline. *Am Heart J* 1962;64:483.
- 18 Abrams WB, Lewis DW, Bellet S. The effect of acidosis and alkalosis on the plasma potassium concentration and electrocardiogram in normal and potassium depleted dogs. *Am J Med Sci* 1951;222:506.
- 19 Littmann L, Monroe MH, Kerns 2nd WP, Svenson RH, Gallagher JJ. Brugada syndrome and 'Brugada sign': clinical spectrum with a guide for the clinician. *Am Heart J* 2003;145:768-78.
- 20 Winkler AW, Hoff HE, Smith PK. Factors affecting the toxicity of potassium. *Am J Physiol* 1939;127:430.
- 21 Kemper MJ, Harps E, Müller-Wieffel DE. Hyperkalemia: therapeutic options in acute and chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1996;46:67-9.
- 22 Blumberg A, Weidmann P, Shaw S, Gnadiger M. Effect on various therapeutic approaches on plasma potassium and major regulating factors in terminal renal failure. *Am J Med* 1988;85:507-12.

Aanvaard op 4 november 2003

Capita selecta

Sepsis, een gecompliceerd syndroom met belangrijke medische en maatschappelijke consequenties

J. BAKKER, M. LEVI, B. A. VAN HOUT EN A. VAN GESTEL

Ernstige sepsis is een belangrijke complicatie van infectie en vereist vaak behandeling op de intensivereafdeling (ICU). Recent zijn twee overzichtsartikelen gepubliceerd die de algemene problematiek van sepsis samenvatten.^{1,2} In dit artikel gaan wij in op de specifieke implicaties voor Nederland en besteden wij aandacht aan de omvang van de patiëntenpopulatie, de klinische gevolgen op korte en lange termijn en de kosten van de behandeling.

DEFINITIES

Alhoewel het exacte pathologische werkingsmechanisme nog niet geheel is opgehelderd, wordt sepsis meestal omschreven als een systemische ontstekingsreactie van het gastheerlichaam die optreedt wanneer micro-organismen of hun producten (bijvoorbeeld endotoxinen) toegang krijgen tot de bloedbaan. Systemische activatie van cytokinen en acutefase-eiwitten leidt tot onder andere vasodilatatie, microvasculaire permeabiliteit en leukocytenaggregatie in weefsel dat ver verwijderd kan

SAMENVATTING

- Ernstige sepsis is een levensbedreigende complicatie van infectie. Opname op een Intensive Care is vanwege orgaanfalen vrijwel altijd geïndiceerd.
- Omdat sepsis wordt bepaald door een combinatie en progressie van klinische verschijnselen, zijn correcte definities onmisbaar voor het vergelijken van studieresultaten en het bepalen van de juiste behandeling.
- Ernstige sepsis heeft een sterfte van 20-60% en verlaagt de kwaliteit van leven na overleving.
- In Nederland worden naar schatting jaarlijks circa 9000 patiënten op de Intensive Care opgenomen met ernstige sepsis.
- De directe medische kosten voor de intensive care worden geraamd op € 19,500 per patiënt. De kosten correleren in hoge mate met de verblijfsduur. De totale kosten van ernstige sepsis worden geschat op € 168,6 miljoen per jaar. Dit is 0,5% van het zorgbudget en 1,7% van het ziekenhuisbudget in 2000.

zijn van de oorspronkelijke ontstekingshaard. Naast de ontstekingsreactie treedt vaak een activatie van de stolling op in de vorm van diffuse intravasale coagulatie (DIC), waardoor microtrombi in het weefsel gevormd worden. Ischemie en weefselschade door hypoxie zijn het gevolg, waardoor orgaanfalen optreedt.³ Met name dit orgaanfalen draagt bij aan de hoge sterfte en morbiditeit van ernstige sepsis.⁴

Alvorens een inschatting gemaakt kan worden van de omvang van de sepsisproblematiek in Nederlandse ziekenhuizen, dienen de definities van sepsis en aanverwante termen hier aan bod te komen.

Sepsis kan vanwege het complexe onderliggende mechanisme gepaard gaan met een veelvoud aan klinische

Isala Klinieken, locatie Weezenlanden, afd. Intensive Care, Zwolle.
 Hr.prof.dr.J.Bakker, internist-intensivist (thans: Erasmus Medisch Centrum, afd. Intensive Care, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam).
 Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde, Amsterdam.
 Hr.prof.dr.M.Levi, internist.
 Universitair Medisch Centrum, Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Utrecht.
 Hr.prof.dr.B.A.van Hout, gezondheidseconoom.
 PharMerit BV, Capelle aan den IJssel.
 Mw.dr.s.A.van Gestel, onderzoeker gezondheidseconomie.
 Correspondentieadres: hr.prof.dr.J.Bakker (jan.bakker@erasmusmc.nl).

symptomen en is daarmee veeleer een syndroom dan een ziekte.¹ Bovendien treden niet alle symptomen en signalen noodzakelijkerwijs tegelijkertijd op. Meestal wordt in klinische studies echter als inclusiecriteria een tijdsduur van 12 tot 72 uur aangehouden waarbinnen de symptomen elkaar moeten hebben opgevolgd.

In het verleden ontbrak een duidelijke definitie van het sepsissyndroom, waardoor het vergelijken van studies naar de pathofysiologie ervan en naar de effectiviteit van therapieën niet goed mogelijk was. In 1991 hielden het American College of Chest Physicians (ACCP) en de Society of Critical Care Medicine (SCCM) een consensusvergadering, waarbij werd getracht zowel conceptuele als praktische definities te formuleren.⁵ Het was daarbij de verwachting dat de definities nuttig zouden zijn bij het vroegtijdig signaleren en adequaat behandelen van sepsis. Bovendien zouden definities nuttig zijn bij het standaardiseren van onderzoeksprotocollen en zouden studieresultaten beter interpreteerbaar en vergelijkbaar worden.

Een van de belangrijkste resultaten van de conferentie was de introductie van de term 'systemische-inflammatoire-responsyndroom' (SIRS), wat staat voor het voldoen aan meer dan één van de volgende criteria: abnormale lichaamstemperatuur, verhoogde hartslag, verhoogde ademhalingsfrequentie en abnormaal leukocytenaantal. 'Sepsis' werd gedefinieerd als de combinatie van SIRS en een klinisch vastgestelde infectie. Van 'ernstige sepsis' mag men spreken wanneer bovendien één of meer orgaansystemen disfunctioneren, en tot slot werd 'septische shock' gedefinieerd als sepsis in aanwezigheid van hypotensie, ondanks het bereiken van een adequate vullingstoestand. 'Sepsis', 'ernstige sepsis' en 'septische shock' werden de termen die de sepsiscascade in toenemende ernst moesten beschrijven. De term 'sepsissyndroom' werd tijdens de vergadering afgeschaft.⁵

De introductie van SIRS en van de definities van de stadia in de sepsiscascade heeft tot veel reacties geleid. Daarbij is scherpe kritiek geuit op onder andere het ongevoelige karakter van de SIRS-criteria en het gebrek aan enig verband met de pathofysiologie.⁶⁻¹¹ Uit onderzoek bleek inderdaad al snel dat een ruime meerderheid van een ICU-populatie aan SIRS-criteria voldoet, evenals veel gezonde mensen, bijvoorbeeld tijdens het sporten.¹² Sinds de publicatie van de ACCP-SCCM-consensus wordt in de meeste klinische studies naar sepsis echter wel gebruikgemaakt van de voorgestelde definities, waardoor de onderlinge vergelijkbaarheid is toegenomen.

In een recentere consensusbespreking zijn de definities geactualiseerd.¹³ Men besloot de nadruk op SIRS als enige klinische parameter te verzwakken en de benaming 'sepsis' meer te baseren op de aanwezigheid van diverse erkende symptomen van sepsis, zoals hemodynamische en metabole parameters, biologische ontstekingsmarkers, gewijzigde weefselperfusie en orgaan-disfunctie. Het onderscheid tussen sepsis, ernstige sepsis en septische shock bleef gehandhaafd.

Tevens heeft men voorgesteld een gradatiesysteem voor sepsis te introduceren, analoog aan het 'tumor,

lymfklieren, metastasen'(TNM)-systeem bij kanker: het 'predisponerende factoren, infectierespons en orgaan-disfunctie'(PIRO)-systeem met drie ernstniveaus binnen elke gradatie.¹³ Tenslotte raadde men aan organen te meten met nieuwere methoden, zoals de 'sequentieel-orgaanfalen-inschatting'(SOFA)-score.

Momenteel wordt naarstig gezocht naar biologische markers die selectief en specifiek zijn voor de sepsiscascade, niet alleen om de definitie te versterken, maar ook om een beter aanknopingspunt te krijgen voor medische beslissingen en mechanistische studies. Verschillende immunologische mediators worden momenteel met dit oogmerk onderzocht. Het prepeptide procalcitonine en het acutefase-eiwit C-reactief proteïne lijken hierin het veelbelovendst.^{6, 14}

DE GEVOLGEN VOOR DE PATIËNT: STERFTE, MORBIDITEIT EN KWALITEIT VAN LEVEN

Alhoewel de systemische afweerreactie initieel bedoeld is om het lichaam te behoeden voor schade door infectie, leiden de reactiemechanismen tijdens een sepsis tot aanzienlijke weefselschade en een hoge sterfte. Volgens de Landelijke Medische Registratie in 1994 stierf 51% van de geregistreerde sepsispatiënten aan sepsis (Nationaal Kompas Volksgezondheid; www.rivm.nl).¹⁵ In grote klinische studies zijn sterftecijfers gerapporteerd van 22% op een algemene tot 65% op een chirurgische Intensive Care, en een sterfte na een opname van 28 dagen van 31-56%.¹⁶⁻¹⁹ Bovendien is geconstateerd dat de sterfte toeneemt naarmate de sepsiscascade verder gevorderd is.^{2, 12}

Een overzicht van de overleving van patiënten met een infectieuze aandoening op de Intensive Care wordt gegeven in een recente Europese studie waarin prospectief alle patiënten op 28 ICU's in 8 landen werden gevolgd.²⁰ Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen de herkomst van de infectie (buiten het ziekenhuis, in het ziekenhuis, op de intensivere afdeling) en de sepsiscategorieën volgens de ACCP/SCCM.⁵ De sterfte in de verschillende groepen bleek sterk te verschillen. In de groep patiënten met ernstige sepsis was de intensivere sterfte 20-40% en de totale ziekenhuissterfte 26-48%. Deze sterftegetallen zijn echter samengestelde percentages van de ernstige sepsis enerzijds en een onderliggende ziekte anderzijds, waarbij de incidentie van comorbiditeiten hoog is. Diabetes komt bijvoorbeeld voor bij 20%, hypertensie bij 35%, hartfalen bij 20%, COPD bij 25% en kanker bij 18% van de patiënten met ernstige sepsis.¹⁸ De sterfte die werkelijk aan ernstige sepsis toegeschreven kan worden, is naar schatting ongeveer de helft van het totale sterftecijfer.²¹

Sinds enkele jaren verschijnen ook studies naar de langetermijneffecten van ernstige ziekte waarvoor IC-opname nodig was waarbij niet alleen overleving als uitkomstmaat is gebruikt, maar ook kwaliteit van leven. Over dergelijke uitkomsten in percentage overlevenden na ernstige sepsis zijn echter nog maar weinig data bekend. In een recente Canadese studie werd bij 26 overlevenden van sepsis de kwaliteit van leven onderzocht met de 'Short form health survey'(SF)-36-vragenlijst.²²

Prevalentie van ernstige sepsis in nationale en internationale studies

<i>Ie auteur; jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeksobject</i>	<i>definitie</i>	<i>studieduur</i>	<i>prevalentie</i>
RIVM, Nationaal Kompas Volksgezondheid, 1994 ¹⁵	Landelijke Medische Registratie	patiënten met sepsis als hoofd- of nevendiagnose	1 jaar	0,48% per ziekenhuisopname
<i>prospectieve cohortstudies</i>				
Verbrugh, 1986 ²⁴	2 algemene ziekenhuizen in Nederland	bacteriëmie met klinisch relevante verschijnselen	1 jaar	0,45% per ziekenhuisopname
Kieft, 1993 ²⁵	academisch ziekenhuis in Nederland	tenminste 1 episode van sepsissyndroom	4 maanden	1,36% per ziekenhuisopname
Rangel-Frausto, 1995 ¹²	3 algemene afdelingen en 3 ICU's in de VS	ACCP-SCCM definities ⁵	9 maanden	12% per opname
Alberti, 2002 ²⁰	28 ICU's in 8 landen	ACCP-SCCM-definities ⁵	1 jaar	14,8% per ICU-opname
Brun-Buisson, 1995 ¹⁹	170 ICU's in Frankrijk	ACCP-SCCM-definities ⁵	2 maanden	15,3% per ICU-opname
Wichmann, 2000 ¹⁷	chirurgische ICU van een academisch ziekenhuis in Duitsland	ACCP-SCCM-definities ⁵	7 jaar	9,4% per ICU-opname
<i>retrospectieve cohortstudie</i>				
Angus, 2001 ²⁶	7 staten in de VS	ICD-9-CM-codes	1 jaar	2,3% per ziekenhuisopname; 0,3% van de bevolking

ICU = intensivereafdeling.

Enkele maanden na ontslag van de Intensive Care bleek de kwaliteit van leven in deze groep statistisch significant en klinisch relevant lager te zijn dan in de gemiddelde VS-bevolking, vooral wat betreft fysiek functioneren. De mentale gezondheidstoestand was daarentegen vergelijkbaar. Dit is in overeenstemming met voorlopige gegevens uit een Nederlandse studie naar de kwaliteit van leven tot een half jaar na ontslag bij patiënten met ernstige sepsis.²³

PREVALENTIE

De prevalentie van ernstige sepsis is in een aantal nationale en internationale studies onderzocht (tabel). Recent is op 47 Nederlandse intensivereafdelingen een ééndaags onderzoek gehouden naar het vóórkomen van ernstige sepsis volgens de definities van de ACCP-SCCM, waarbij echter zowel patiënten met een bewezen als met sterke klinische aanwijzingen voor een infectie geïnccludeerd werden.²⁷ Het doel was een inschatting te maken van het aantal patiënten dat jaarlijks voor ernstige sepsis behandeld wordt. De studie leidde tot de conclusie dat het jaarlijkse aantal patiënten met ernstige sepsis op de Intensive Care in Nederland geschat kan worden op 8643, ofwel 0,6% van alle ziekenhuisopnamen. De prevalentie is daarmee vergelijkbaar met die van borstkanker, longkanker en de ziekte van Parkinson (Nationaal Kompas Volksgezondheid; www.rivm.nl).²⁸

DIRECTE KOSTEN VAN ERNSTIGE SEPSIS

De kosten van ernstige sepsis zijn substantieel. Behandeling vindt vrijwel altijd plaats op de (dure) Intensive Care, waar sepsispatiënten bovendien langer verblijven dan de gemiddelde IC-patiënt.²⁹⁻³¹ Inderdaad is een discrepantie gesignaleerd tussen populatiegrootte (24%) en budgetverbruik (52%) van patiënten met ernstige sepsis op een Intensive Care.^{16 32}

In een studie in de VS werden de ICU-behandelkosten van ernstige sepsis in 1995 geraamd op \$ 29.900 per

patiënt.²⁶ De totale kostenpost voor de VS zou daarmee \$ 16,7 miljard bedragen. In een Engelse studie waren de mediane directe medische kosten \$ 21.244 per patiënt en recent zijn de kosten van patiënten met ernstige sepsis in Duitsland geschat op € 23.297 per behandeling.^{30 33}

Internationaal gerapporteerde behandelkosten zijn echter moeilijk te vertalen naar Nederland, doordat men te maken heeft met verschillende behandelrichtlijnen en lokale prijzen. De kosten van patiënten met ernstige sepsis in Nederland zijn daarom in kaart gebracht met patiëntspecifieke kostengegevens van 100 patiënten in een algemeen ziekenhuis.³⁴ De dagelijkse behandelkosten waren € 1236 (SD: 404). De gemiddelde verblijfsduur was 15,3 dagen (SD: 15,8) en de totale behandelkosten waren € 19.509 (SD: 26.966) per patiënt. De behandelkosten werden aanzienlijk hoger wanneer de patiënt nierinsufficiëntie of septische shock ontwikkelde.

Voor de Nederlandse gezondheidszorg betekent dit een totale kostenpost van € 168,6 miljoen per jaar.²⁷ Dit houdt in dat in 2000 tenminste 0,5% van het nationale zorgbudget en 1,7% van het ziekenhuisbudget besteed werd aan de behandeling van ernstige sepsis (www.cbs.nl).^{35 36}

Ernstige sepsis is dus een bedreigende en kostbare aandoening. Voor de patiënt vanwege de hoge kans op overlijden en de negatieve effecten op de kwaliteit van leven bij overleving en voor de gemeenschap gezien het substantiële deel van het zorgbudget dat nodig is voor de behandeling van deze complicatie van infectie.

Ir.A.S.de Boer, epidemioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, Bilthoven, leverde commentaar op een eerdere versie van dit artikel.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Eli Lilly Nederland BV.

ABSTRACT

Sepsis, a complicated syndrome with major medical and social consequences

- Severe sepsis is a life-threatening complication of infection. Due to associated organ-failure treatment in an Intensive Care Unit is usually indicated.
- Since sepsis is defined by the combination and progression of clinical events, correct definitions are essential to enable good comparison between study results and determination of suitable treatment.
- Severe sepsis is associated with a mortality of 20-60% and decreases the health-related quality of life in survivors.
- It is estimated that annually in the Netherlands 9000 patients are admitted to an Intensive Care Unit with severe sepsis.
- Direct medical costs of severe sepsis are estimated at € 19,500 per patient. Costs correlate strongly with the length of stay. Annually € 168,6 million is spent on severe sepsis, which represents 0.5% of all health-care costs and 1.7% of the annual hospital budget in the Netherlands.

LITERATUUR

- 1 Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001;29(7 Suppl):S109-16.
- 2 Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1:S3-9.
- 3 Grinnell BW, Joyce D. Recombinant human activated protein C: a system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29(7 Suppl):S53-60.
- 4 Levi M, Poll T van der, Cate H ten, Deventer SJH van. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest* 1997;27:3-9.
- 5 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- 6 Marik PE. Definition of sepsis: not quite time to dump SIRS? *Crit Care Med* 2002;30:706-8.
- 7 Vincent JL, Mercan D. Dear SIRS, what is your PCT? *Intensive Care Med* 2000;26:1170-1.
- 8 Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997;25:372-4.
- 9 Opal SM. The uncertain value of the definition for SIRS. Systematic inflammatory response syndrome. *Chest* 1998;113:1442-3.
- 10 Marshall J. Both the disposition and the means of cure: 'severe SIRS', 'sterile shock', and the ongoing challenge of description. *Crit Care Med* 1997;25:1765-6.
- 11 Sibbald WJ, Doig G, Inman KL. Sepsis, SIRS and infection. *Intensive Care Med* 1995;21:299-301.
- 12 Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23.
- 13 Vincent JL. Sepsis definitions. *Lancet Infect Dis* 2002;2:135.
- 14 Carlet J, Taylor F, Levi M, Artigas A, Cate H ten, Marshall J. Clinical expert round table discussion (session 4) at the Margaux conference on critical illness: sepsis: inflammation disorder, coagulation disorder, or both? A challenge for clinicians. *Crit Care Med* 2001;29(7 Suppl):S107-8.
- 15 RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid. Versie 1.4. Sepsis. Bilthoven: RIVM; 2001.
- 16 Bakker J. Costs of severe sepsis in a mixed ICU in the Netherlands. *Intensive Care Med* 2001;27:S283.
- 17 Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med* 2000;26:167-72.
- 18 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
- 19 Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995;274:968-74.
- 20 Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108-21.
- 21 Wenzel RP, Edmond MB. Severe sepsis – national estimates. *Crit Care Med* 2001;29:1472-3.
- 22 Heyland DK, Hopman W, Coe H, Tranmer J, McColl MA. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short form 36: a valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med* 2000;28:3599-605.
- 23 Hofhuis J, Bakker J. Health related quality of life in severe sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28:S129.
- 24 Verbrugh HA, Mintjes-de Groot AJ, Broers DA. Bacteriëmie in twee algemene ziekenhuizen: het topje van de ijsberg van ziekenhuisinfecties. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130:441-5.
- 25 Kieft H, Hoepelman AIM, Zhou W, Rozenberg-Arnska M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. Clinical observations. *Arch Intern Med* 1993;153: 2241-7.
- 26 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- 27 Gestel A van, Bakker J, Veraart CPWM, Hout BA van. Incidence of severe sepsis in the Netherlands: a point prevalence survey. *Value in Health* 2002;5:576.
- 28 RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid. Versie 1.4. Welke ziekte heeft de hoogste incidentie? Bilthoven: RIVM; 2001.
- 29 Oostenbrink J, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek; methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen; 2000.
- 30 Edbrooke DL, Hibbert CL, Kingsley JM, Smith S, Bright NM, Quinn JM. The patient-related costs of care for sepsis patients in a United Kingdom adult general intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1760-7.
- 31 Reis Miranda D, Spangenberg JFA. Kwaliteit, doelmatigheid en organisatie van intensive care units in Nederland. Groningen: Foundation for Research on Intensive Care in Europe; 1992.
- 32 Bakker J, Munck P de, Rommes H, Bussel H van. Costs of severe sepsis in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 1998; 26:A131.
- 33 Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H. Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur J Health Econom* 2002; 3:77-82.
- 34 Gestel A van, Bakker J, Veraart CPWM, Hout BA van. The costs of severe sepsis: the Netherlands, 2000. *Value in Health* 2002;5:561.
- 35 Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Kerncijfers financiën gezondheidszorg, vanaf 1990. Voorburg: CBS; 2002.
- 36 Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Vademecum gezondheidsstatistiek Nederland 2001. Voorburg: CBS; 2001.

Aanvaard op 20 november 2003